

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. O. P. Hornstein

Der Einfluß von
benachbarten Lymphknotenmetastasen
und einer Ulzeration des primären
malignen Melanoms der Haut auf die
Keimzentren regionärer Lymphknoten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Siegfried Schroll
aus Reuth

1903

1983 # 3 13

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. O. P. Hornstein

Der Einfluß von
benachbarten Lymphknotenmetastasen
und einer Ulzeration des primären
malignen Melanoms der Haut auf die
Keimzentren regionärer Lymphknoten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Siegfried Schroll
aus Reuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. F. Weidner
Korreferent: Prof. Dr. O.P. Hornstein
Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.1983

Besonders denen, die selbst nicht die Möglichkeit
einer ihnen angemessenen Ausbildung hatten, aber
mir mein Studium ermöglichten, in Verbundenheit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung	1
2. Fragestellung	3
3. Material und Methode	4
3.1 Patientengut	4
3.2 Geräte	10
3.3 Dokumentation und Untersuchungsgang	13
3.4 Kritik	19
3.5 Statistik	21
4. Ergebnisse	22
4.1 Häufigkeitsverteilung der Lymphknoten mit und ohne Keimzentren	22
4.2 Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt	29
4.3 Fläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt	40
4.4 Fläche der einzelnen Keimzentren	44
5. Diskussion	49
6. Zusammenfassung	60
7. Literaturverzeichnis	62

1. EINFÜHRUNG

Nach dem Erlanger Behandlungsschema maligner Melanome (siehe Schaubild I) arbeiten die Dermatologische Universitätsklinik und die Chirurgische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg zusammen. Nachdem in der Dermatologischen Klinik die klinische Verdachtsdiagnose "malignes Melanom" gestellt worden ist, wird der Tumor dort initial mit einer Röntgendosis von 6000 rad bestrahlt. Dadurch soll einer Tumorzellverschleppung vorgebeugt werden. Maximal zwei Stunden nach der Bestrahlung wird in der Chirurgischen Klinik eine weite lokale Exzision des Tumors vorgenommen. Das Ergebnis der folgenden histologischen Untersuchung bestimmt die weitere Therapie.

Bei High-risk-Tumoren mit einem Durchmesser von über 0,76 mm und den Mikrostadien III, IV oder V und mit Lymphabfluß in eine Richtung wird immer eine prophylaktische Ausräumung der regionalen Lymphknoten durchgeführt. Die exzidierten Lymphknoten werden in der Dermatologischen Klinik histologisch auf Tumormetastasen untersucht.

Auf Grund dieses Behandlungsganges sammelte sich in der Dermatologischen Klinik eine große Zahl Lymphknotenpräparate von Patienten mit malignem Melanom an. Dieses Lymphknotenmaterial stellt die materielle Grundlage der vorliegenden Arbeit dar.

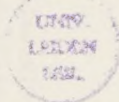


Schaubild I: Erlanger Schema zur Behandlung maligner Melanome (nach Tonak et al., 1981)

"Einschlagbestrahlung"

weite lokale Exzision

histologische Untersuchung

Mikrostadium II

Mikrostadium III $\leq 0,76$ mm

alle Lokalisationen

keine weitere
chirurgische Therapie

DNCB-Propylaxe

Mikrostadium III $\geq 0,76$ mm

Mikrostadium IV

Mikrostadium V

Lokalisation Rumpf, Kopf

evtl. Lymphoszintigraphie

Lymphabfluß in
mehrere Regionen

keine
Dissektion

DNCB-Propylaxe

Lymphabfluß in
eine Region

prophylaktische
Dissektion

DNCB-Propylaxe

Mikrostadium III $\geq 0,76$ mm

Mikrostadium IV

Mikrostadium V

Lokalisation Extremitäten

prophylaktische Dissektion
und hypertherme
Extremitätenperfusion

DNCB-Propylaxe

2. FRAGESTELLUNG

Bei der histologischen Untersuchung der exstirpierten regionalen Lymphknoten von Melanompatienten fielen Herrn Prof. Dr. Weidner Unterschiede in Zahl und Größe der Keimzentren bei Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen auf. Daraus ergab sich die Fragestellung für diese Arbeit.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob und wie sich die Anzahl und die Größe der Keimzentren in Sekundärfollikeln der Lymphknoten von Patienten mit und von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms verhalten. Aus dem Vergleich der beiden Gruppen soll der vermutete Einfluß von Melanomzellen auf das regionale Immunsystem beurteilt werden.

Um darüber hinaus den möglichen Einfluß einer Ulzeration bzw. Erosion des Primärtumors auf die regionalen Lymphknoten berücksichtigen zu können, sollen bei beiden Gruppen die Anzahl und Größe der Keimzentren auch im Hinblick auf die intakte oder ulzerierte bzw. erodierte (im Text "ulzerierte") Oberfläche des Primärtumors bestimmt werden.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Patientengut

Im Histologie-Labor der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen werden alle Schnittpräparate der von 1968 bis heute histologisch untersuchten Lymphknoten von Patienten mit malignem Melanom gesammelt. Die Lymphknoten stammen aus dem Dissektionsmaterial der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen.

Das Dissektionsgut kommt entweder als Frischmaterial oder in Formalin fixiert ins Histologie-Labor der Dermatologischen Klinik. Hier werden die darin enthaltenen Lymphknoten herauspräpariert, fixiert, entwässert und paraffiniert. Die Paraffinblöcke werden dann mit einem Schlittenmikrotom in 4 bis 8 μ dicke Scheiben geschnitten, wobei von einem Teil der Lymphknoten Stufenschnitte mit einem Abstand der Schnittebenen von 200 μ gemacht wurden. Anschließend werden die Lymphknotenschnitte mit Haematoxylin-Eosin gefärbt und von Herrn Prof. Dr. Weidner histologisch auf Mikrometastasen und Metastasen des malignen Melanoms untersucht.

Aus der Histologie-Kartei wurden die Nummern sämtlicher Lymphknotenpräparate von Melanompatienten entnommen und in einer Liste festgehalten. Anhand

der Histologienummern wurde je eine Kopie von allen Befundberichten für diese Arbeit entnommen. Insgesamt waren es 301 Befundberichte (einen typischen Befundbericht zeigt die Abbildung I).

Aus den Befundberichten geht hervor, ob Metastasen des malignen Melanoms in den untersuchten Lymphknotenpräparaten nachzuweisen waren. In den Befundberichten von 72 Patienten war mindestens je ein Lymphknoten sicher von Metastasen des malignen Melanoms befallen.

Aus 220 Befundberichten ergab sich, daß in keinem der befundeten Lymphknotenpräparate Melanommetastasen gefunden wurden.

Die Lymphknotenpräparate von neun Patienten (aus der Grundgesamtheit von 301 Patienten) konnten nicht in die Arbeit aufgenommen werden. Bei drei Patienten konnten bei der histologischen Untersuchung nicht zweifelsfrei Melanomzellen im Lymphknotenanschnitt nachgewiesen werden. Bei sechs Patienten fanden sich zwar Melanommetastasen, es konnte jedoch nicht mehr sicher festgestellt werden, ob es sich dabei um Lymphknotenmetastasen handelte, da Reste eines eventuell früher vorhandenen, jetzt aber völlig zerstörten Lymphknotens nicht mehr zu sehen waren.

Abbildung I: Typischer Befundbericht

Dermatologische Universitäts-Klinik
u. -Poliklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. O. Hornstein
Histologisches Laboratorium

An

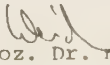
Privat-Station

10.8.1978 ✓
Erlangen,
Hartmannstr. 14, Tel. 85/36 61/38 57/38 56
PD Dr. Wei/Ra
Präparat eingetroffen am: 3.8.78
Einlaufnummer: 2474-2477/78
Name: [REDACTED]
Alter: [REDACTED]
Wohnort:
Kostenträger:

Klin. Diagnose: Malignes Melanom

Untersuchungsmaterial: Lymphknoten (2474 Trigonum scarpae - 2475 iliaca
Lymphknoten rechts - 2476 Lymphknoten vom Leiste
band direkt - 2477 Grenzlymphknoten)

Histol. Beurteilung: Pigmentierte Lymphknoten-Metastasen finden sich
in allen Lymphknotengruppen mit Ausnahme des Grenzlymphknotens.


Priv.-Doz. Dr. med. F. Weidner
Oberarzt

Um ein der Fallzahl mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen vergleichbares Kollektiv von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen zu bekommen, mußten aus den 220 Befundberichten von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen 72 ausgewählt werden. Dazu wurden die 220 Befundberichte nach dem Geschlecht der Patienten in zwei Stapel aufgeteilt, die anschließend durchgemischt wurden. Aus dem Stapel mit den weiblichen Patienten wurden 41 Befundberichte blind gezogen; aus dem anderen Stapel 31 Befundberichte von männlichen Patienten. Dadurch ergaben sich zwei gleichstarke Kollektive mit gleicher Geschlechtsverteilung.

Das mittlere Alter (arithmetisches Mittel) beträgt bei der Gruppe der Metastasenpatienten 51,9 Jahre, bei der Gruppe der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen 48,8 Jahre. Der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste Patient 79 Jahre alt. Auch die Lokalisation der entnommenen und untersuchten Lymphknoten ist bei beiden Gruppen in etwa gleich.

Die Tabelle I zeigt, daß die zwei Gruppen in Bezug auf Geschlecht, Alter und Lokalisation der untersuchten Lymphknoten vergleichbar sind.

Tabelle I: Zusammensetzung der zwei untersuchten
Kollektive

	Patienten mit Lymphknoten- metastasen	Patienten ohne Lymphknoten- metastasen
Fallzahl insgesamt	72	72
männlich	31	31
weiblich	41	41
Alter (arithm. Mittel)	51,9	48,8
Alter (Median)	51,5	48,0
jüngster Patient	19	17
ältester Patient	79	74
Lokalisation der entnommenen Lymphknoten:		
Achsel	29	30
Leiste	35	34
Hals	2	3
unbekannt	6	5

Für diese Arbeit wurden die Lymphknotenpräparate der ausgewählten 144 Melanompatienten entnommen und in Sammelmappen aufbewahrt. Insgesamt handelte es sich um 1776 Lymphknotenschnitte auf Objektträgern, also durchschnittlich 12,3 Lymphknotenschnitte je Patient.

Da es Aufgabe dieser Arbeit ist, eventuell vorhandene Unterschiede zwischen Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors herauszufinden, mußten die Krankenakten der ausgewählten Patienten daraufhin durchgesehen werden. Aus Untersuchungsbögen oder Befundberichten konnte in 122 Fällen die Beschaffenheit der Oberfläche des Primärtumors ersehen werden. Danach erfolgte die Gruppeneinteilung in Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und in Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors. Bei 22 Patienten war keine Angabe über die Oberfläche des Primärtumors vorhanden. Sie bilden die Gruppe der Patienten mit unbekannter Oberfläche des Primärtumors.

3.2 Geräte

Folgende Geräte wurden für die Untersuchung benötigt:

Binokular-Lichtmikroskop von E. Leitz G.m.b.H.

Wetzlar mit Okular Periplan GF 10x und Objektiv

PL 10/O,25

Zeichentubus

Leuchtkasten mit drehbarem Rundtisch

M.O.P.-System (Manuell Optisches Bildanalysensystem)

von Kontron Messgeräte, Eching, bestehend aus

elektronischer Zähl- und Speichereinheit,

Gitterplatte mit der Linienzahl 32 und dem

Durchmesser 164 mm und

optoelektrischem Stift

Mikrometer 2mm lang, geteilt in 200 Teile, von

E. Leitz G.m.b.H. Wetzlar

Der M.O.P. (manuell optischer Bildanalysator) ist ein elektronisches Zähl- und Speichersystem zur quantitativen Analyse lichtmikroskopischer Bilder. Die Auswertung der einzelnen Stichproben kann direkt am mikroskopischen Bild (Mikroskop mit Zeichentubus) erfolgen. Das M.O.P.-System besteht aus einer elektronischen Zähl- und Speichereinheit, einer Gitterplatte und einem optoelektrischen Stift.

Auf der Gitterplatte sind 32 äquidistante, parallele, hochreflektierende 0,25 mm breite Linien aufgedampft. Das Meßfeld ist dadurch gegeben, daß in 90° zu dem Feld der reflektierenden Gitterlinien ein gleiches Feld von Führungslinien angeordnet ist, so daß sich ein Quadratlinienraster ergibt. Die Gitterplatte hat ein absolutes Meßfeld von $10\,000\text{ mm}^2$ mit 1024 Kreuzungspunkten (Trefferpunkten).

Der optoelektronische Stift wird zum Zählen der Trefferpunkte eingesetzt. Zur Bestimmung der Trefferpunktzahl fährt man zeilenweise den innerhalb der auszumessenden Struktur liegenden Führungslinien nach. Wird eine reflektierende Gitterlinie gekreuzt, wird jeweils ein Zählimpuls ausgelöst, der durch einen Kontrollton gekennzeichnet ist.

Die Zählimpulse, die durch Abtasten der Gitterplatte mit dem optoelektronischen Stift erzeugt werden, werden direkt der Zähl- und Speichereinheit zugeführt. Die gezählten Impulse werden ständig als Leuchtziffern angezeigt und können jederzeit direkt abgelesen werden.

Aus den Zählimpulsen kann die Fläche einer mit dem optoelektronischen Stift abgefahrenen Struktur errechnet werden.

Nach Rosiwal ist die Fläche einer Struktur proportional der Summe der Streckenanteile paralleler Testlinien über einer Struktur. Glagoleff fand 1933, daß die Bestimmung der Fläche auch mit Hilfe der Bestimmung der Punktzahl über einer Struktur möglich ist, wenn die Punkte in Form eines regelmäßig angeordneten Punktnetzes (Raster) verteilt sind. Dies ist bei der verwendeten Gitterplatte der Fall.

Die verwendete Gitterplatte hat eine Testpunktzahl (P_T) von 1024, eine Gesamtseitenlänge von 100 mm und damit ein absolutes Meßfeld von $10\,000\text{ mm}^2$.

Mit dem auf den Objektträgertisch gelegten Mikrometer wurde bei der Arbeitsvergrößerung die Gesamtseitenlänge der Gitterplatte auf 0,95 mm bestimmt. Daraus errechnet sich eine Gesamtfläche des Meßfeldes von $0,9025\text{ mm}^2$. Das gesamte Meßfeld besteht aus 1024 kleinen Quadraten. Die Fläche eines kleinen Quadrates (a^2) beträgt dann $0,00088134\text{ mm}^2$.

Auf Grund der Überlegungen von Rosiwal und Glagoleff berechnet sich die Fläche eines Keimzentrumsanschnittes (A_T) nach der Formel $A_T = P_T \times a^2$. Somit kann von der gezählten Impulszahl durch Multiplikation mit der Fläche eines kleinen Quadrates direkt die Gesamtfläche eines angeschnittenen Keimzentrums errechnet werden. Diese Umrechnung wurde für jedes einzelne Keimzentrum vom Computer vorgenommen.

3.3 Dokumentation und Untersuchungsgang

Für jeden, für diese Arbeit ausgewählten Patienten wurden drei Karteikarten angelegt. Dabei wurden für Patienten mit Metastasen des malignen Melanoms in mindestens einem Lymphknoten weiße Karteikarten, für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen gelbe Karteikarten verwendet.

Die Karteikarten enthalten folgende Daten:

Karte 1:

Familiennamen

Vorname

Geburtsdatum

Alter zum Zeitpunkt der Lymphknotendisektion

Geschlecht (m = männlich, w = weiblich)

Oberfläche des Primärtumors (ulzeriert, erodiert,
intakt, unbekannt)

Histologie-Nummern

Lokalisation des entnommenen Materials

Karte 2:

Familiennamen

Vorname

Histologie-Nummer

Groblokalisierung der Lymphknoten (A = Achsel, L = Leiste, N = Neck)

Feinlokalisation der Lymphknoten (O = oberflächliche,

M = mittlere, T = tiefe)

Nummer des Lymphknoten

Angabe, ob im Lymphknoten Metastasen des malignen

Melanoms vorhanden sind (+ = Metastasen vor-

handen, - = keine Metastasen vorhanden)

Anzahl der Keimzentren im Lymphknotenanschnitt

Gesamtzahl der Impulse pro Lymphknotenanschnitt

Karte II:

Familiennamen

Vorname

Histologie-Nummer

Nummer des Lymphknoten (mit mindestens einem Keim-
zentrum)

Einzelimpulse pro Keimzentrumsanschnitt

Gesamtzahl der Impulse pro Lymphknotenanschnitt

Die Abbildung II zeigt die Karteikarten einer Patientin.

Um klargestellen, daß es sich bei den gemessenen
Strukturen tatsächlich um Keimzentren und nicht etwa
auch um quer angeschnittene Sinus handelt, werden
im folgenden kurz die Erkennungskriterien der Keim-
zentren aufgeführt.

Die Sekundärfollikel liegen in der Rindenzone der
Lymphknoten. Sie bestehen aus dunklen Lymphocyten-

Abbildung II: Typische Karteikarten eines Patienten

(1)

[REDACTED]

[REDACTED]

3158/74 Leiste oberfl.

[REDACTED] 38

36 Jahre w.

erodiert

(2)

[REDACTED]

3158/74 L0

LK 1 -	5	216
LK 2 -	4	164
LK 3 -	12	453
LK 4 -	0	0
LK 5 +	1	24
LK 6 -	2	57
LK 7 -	1	31
LK 8 -	1	47

3159/74 L0

LK 9 -	0	0
LK 10 -	0	0

3160/74 LM

LK 11 -	0	0
LK 12 -	0	0
LK 13 -	0	0

(3)

[REDACTED]

3158/74

LK 1 : 51, 56, 49, 35, 25 (216)

LK 2 : 20, 54, 30, 60 (164)

LK 3 : 87, 34, 39, 21, 35, 26, 74, 18, 31, 27, 30, 31 (453)

LK 6 : 39, 18 (57)

randsaum und hellem Keimzentrum. Bei erst frisch gebildeten Sekundärfollikeln kann der leicht zu identifizierende Lymphocytensaum fehlen. Der Lymphocytenrandsaum besteht aus kleinen Lymphocyten mit dichter, chromatinreichem Kern und einem schmalen Cytoplasmaraud. Diese kleinen Lymphocyten färben sich bei der verwendeten Haematoxylin-Eosin-Färbung stark basophil an und sind deshalb unter dem Lichtmikroskop leicht zu erkennen.

Das Keimzentrum imponiert durch sein helles Aussehen und die Vielgestaltigkeit seiner vergleichsweise großen Zellen. Die einzelnen, durchscheinenden Zellen liegen dicht gedrängt neben- und hintereinander, was unter dem Mikroskop zu einem "trübem, unscharfen" Aussehen führt. Die Zellen im Keimzentrum sind größer als die umgebenden Lymphocyten und nur bläß angefärbt. Es handelt sich zum größten Teil um dendritische Retikulorzellen, Centroblasten und Centrocyten. Typisch für das Keimzentrum sind auch die Zellen, sogenannten Sternretikulorzellen wie phagocytierten Kerntrümmern. Daneben sind noch andere Zellarten im Keimzentrum anzutreffen, deren Identifikation jedoch für diese Arbeit nicht notwendig ist.

Die Abbildung III zeigt zwei Photographien von Lymphknotenschnitten mit Sekundärfollikeln.

Abbildung III: Lymphknotenschnitte mit Keimzentren



Bei der Untersuchung der Lymphknotenschnitte wurde immer folgender Arbeitsgang eingehalten:

Ein Objektträger mit dem zu untersuchenden Lymphknotenschnitt wurde auf den Objektisch des Mikroskops gelegt. Waren auf dem Objektträger mehrere Anschnitte desselben Lymphknoten, so wurde ein beliebiger Anschnitt zufällig ausgewählt. Am elektronischen Zählgerät wurde der Speicher auf Null gestellt. Der Lymphknotenschnitt wurde systematisch nach Sekundärfollikeln mit Keimzentren abgesucht. Beim Auftauchen eines Keimzentrums im Blickfeld, wurde der optoelektronische Stift auf der, durch den Zeichentubus auf den Objektträger eingespiegelten, Gitterplatte im eingestellten Keimzentrum aufgesetzt. Entlang der Führungslinien wurde das Keimzentrum Zeile für Zeile mit dem Stift abgefahren. Dabei wurde darauf geachtet, daß bei jedem Überschreiten einer reflektierenden Gitterlinie der Kontrollton ausgelöst wurde. War das Keimzentrum vollständig abgefahren, wurde die angezeigte Impulszahl abgelesen und in die Karteikarte 3 des betreffenden Patienten eingetragen. Waren alle Keimzentren eines Lymphknotenschnittes ausgemessen, wurde der nächste Lymphknotenschnitt untersucht, bis alle Lymphknoten eines Patienten ausgemessen waren. Dann erst erfolgte die Auswertung der Lymphknotenschnitte vom nächsten Patienten in gleicher Weise.

3.4 Kritik

Durch die Tatsache, daß sich die vorliegende Arbeit ausschließlich auf Daten und Lymphknotenpräparate stützt, die in den letzten zehn Jahren in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen archiviert worden sind, ergeben sich Nachteile, die bei einer rein prospektiven Studie durch vorausgreifende Planung zum Teil ausgeschlossen werden könnten.

Da pro Lymphknoten nur ein Anschnitt ausgemessen wurde, kann gerade ein solcher untersucht worden sein, der nicht typisch in Bezug auf Zahl und Größe der Keimzentren ist. Der hierdurch möglicherweise entstandene Fehler fällt allerdings kaum ins Gewicht und wird dadurch ausgeglichen, daß eine sehr große Zahl (1776) von Lymphknoten untersucht wurde, bei der die Auswahl der Schnittebenen immer rein zufällig erfolgte.

Die mittlere untersuchte Lymphknotenzahl pro Patient beträgt 12,3. Sie schwankt von 1 bis 36 Lymphknoten pro Patient, wobei die Verteilung in etwa der Gauß-Verteilung entspricht. Diese Schwankungsbreite ist insofern unvermeidbar, da bei einigen Patienten nur wenige Lymphknoten entnommen worden sind. Jene Patienten mußten aber in die Arbeit mit hereingenommen werden, um eine möglichst große Zahl zu unter-

suchender Lymphknotenschnitte zu garantieren und damit bei den Ergebnissen die statistische Fehlerquote möglichst niedrig zu halten.

In der Gruppe der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen lassen sich trotz angefertigter Stufenschnitte unentdeckte Mikrometastasen nicht gänzlich ausschließen. Ihre zu erwartende Anzahl ist indes so klein, daß ein möglicher Einfluß auf die Keimzentrums-Aktivität im Vergleich zu den zahlenmäßig weit überwiegenden Lymphknoten mit größeren Metastasen vernachlässigt werden kann.

In die Gruppe der Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden sowohl Patienten aufgenommen, die Metastasen in nur einem Lymphknoten aufwiesen, als auch Patienten mit Metastasen in allen dissezierten Lymphknoten. Es handelt sich somit nicht um eine homogene Gruppe. Diese Tatsache wurde dadurch auszugleichen versucht, daß für die statistischen Tests die Untergruppen a (Lymphknoten mit Metastasen) und b (Lymphknoten ohne Metastasen von Patienten mit Metastasen in mindestens einem Lymphknoten) gebildet wurden.

Eine negative Kontrollgruppe von Lymphknoten gesunder Personen war aus begreiflichen Gründen nicht zugänglich.

3.5 Statistik

Bei der Häufigkeitsverteilung der Lymphknoten mit und ohne Keimzentren wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten der qualitativen Merkmale in Kreuztabelleform gegenübergestellt. Die Abweichungen der gefundenen von den statistisch erwarteten Häufigkeiten wurden mit Hilfe des χ^2 -Verfahrens auf ihre statistische Bedeutsamkeit hin überprüft.

Nachdem bei der Analyse der Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt nicht von einer Normalverteilung der Meßwerte ausgegangen werden konnte, wurde der U-Test nach Mann und Whitney angewendet. Die Grundlage für die Beurteilung der statistischen Bedeutung liegt hierbei im Vergleich der Rangsummen beider unabhängiger Stichproben. Der Test ist weniger empfindlich für unterschiedliche Schiefen und unempfindlich für Varianzunterschiede.

Bei der Analyse der Fläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt und der Fläche der einzelnen Keimzentren war der Test nach Kolmogoroff und Smirnow die Methode der Wahl, da es sich bei den analysierten Daten um stetige Meßwerte handelte, bei denen jedoch keine Normalverteilung vorlag. Es galt zu prüfen, ob die Meßwerte zweier unabhängiger Stichproben der gleichen Grundgesamtheit angehören. Dieses statistische Prüfverfahren erfaßt Unterschiede der zentralen Tendenz (Mittelwert), der Streuung und der Schiefe der Verteilung.

4. Ergebnisse

Von den 1776 Lymphknoten der 144 ausgewählten Patienten konnten 1653 Lymphknoten untersucht werden. 123 Lymphknoten waren vollständig von Melanommetastasen ersetzt und konnten deshalb nicht in die Untersuchung einbezogen werden. Schaubild II zeigt, wie sich die Lymphknotenschnitte auf die Patienten verteilen.

Die Patienten mit Metastasen des malignen Melanoms in mindestens einem Lymphknotenschnitt werden einfachheitshalber im weiteren Verlauf der Arbeit "Metastasenpatienten" und die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms "Nichtmetastasenpatienten" genannt.

4.1 Häufigkeitsverteilung der Lymphknoten mit und ohne Keimzentren

Die Tabelle II zeigt eine Übersicht der Ergebnisse. Bei Metastasenpatienten waren in 310 Lymphknoten mindestens ein Keimzentrum vorhanden. In 412 Lymphknoten desselben Kollektivs wurde kein Keimzentrum gefunden. In den Lymphknoten von Nichtmetastasenpatienten waren in 307 Lymphknoten mindestens ein Keimzentrum, während 624 Lymphknoten kein Keimzentrum hatten. Für die Metastasenpatienten ergibt sich, daß in 42,9 von 100 Lymphknoten ein oder mehrere

Schaubild II: Aufteilung der Patienten und Lymphknotenschnitte

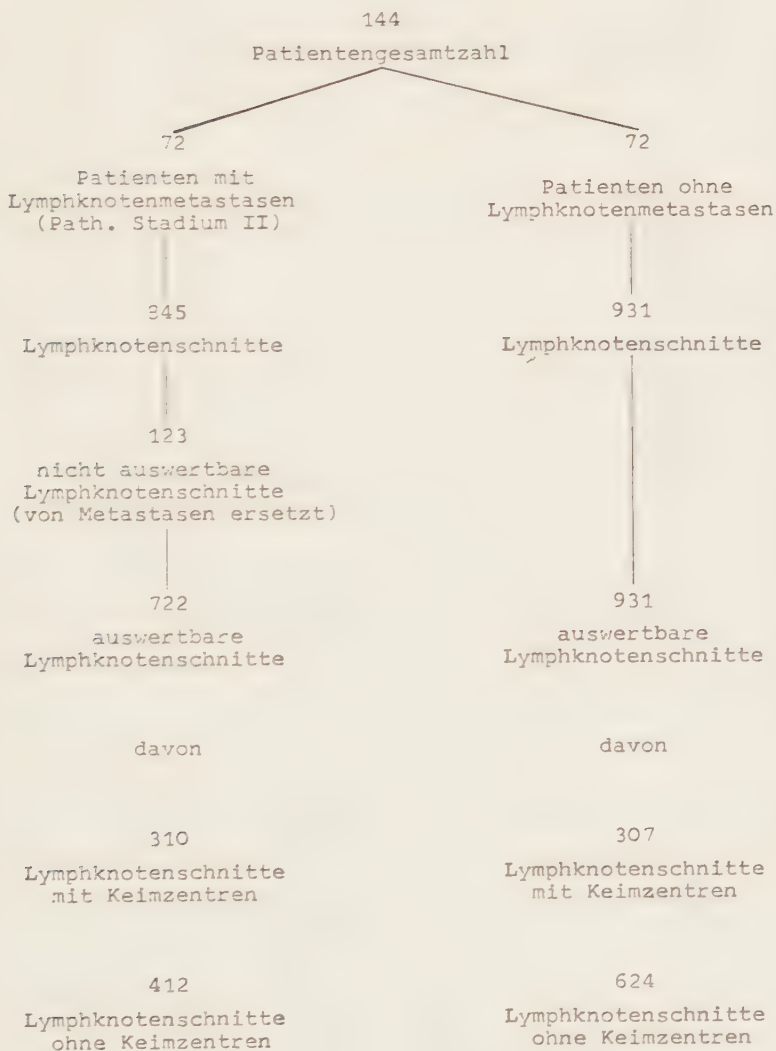


Tabelle 17:

Anzahl der Lymphknotenschnitte mit und ohne Keimzentren, aufgeteilt in Gruppen
(Die Angabe hinter dem Querstrich bezeichnet die Oberfläche des Primärtumors)

Gruppenaufteilung	Patienten- zahl	Lymphknoten mit Keimzentren	Lymphknoten ohne Keimzentren	Lymphknoten völlig ersetzt
Metastasenpatienten/ ulzeriert	28	153	189	58
Metastasenpatienten/ intakt	28	90	177	29
Metastasenpatienten/ unbekannt	16	62	46	36
alle Metastasenpatienten	72	310	412	123
Hilfsmetastasenpatienten/ ulzeriert	33	194	311	0
Nichtmetastasenpatienten/ intakt	33	97	276	0
Hilfsmetastasenpatienten/ unbekannt	6	16	38	0
alle Nichtmetastasenpatienten	72	307	624	0

Keimzentren vorliegen, während bei Nichtmetastasenpatienten nur 32,9 von 100 Lymphknoten mindestens ein Keimzentrum aufweisen.

Mit diesen, hier nochmals übersichtlich zusammengestellten Daten wurde der χ^2 -Test durchgeführt.

Patientenzahl n = 137	Lymphknoten mit Keimzentren	Lymphknoten ohne Keimzentren	
Metastasenpatienten	310	412	722
Nichtmetastasenpatienten	307	624	931
	617	1036	1653

Es errechnet sich ein χ^2 -Wert von 17,24. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % ist der kritische Wert 10,83. Es besteht demnach ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei untersuchten Gruppen. Die Metastasenpatienten haben in ihren Lymphknotenschnitten häufiger Keimzentren als die Nichtmetastasenpatienten.

Um zu überprüfen, wie eine Ulzeration des Primärtumors das Vorkommen von Keimzentren beeinflusst, wurde ein χ^2 -Test durchgeführt, wobei nur die Patienten mit ulzerierter Oberfläche des Primärtumors verglichen wurden.

Patientenzahl n = 58	Lymphknoten mit Keimzentren	Lymphknoten ohne Keimzentren	
Metastasenpatienten/ ulzeriert	158	189	347
Nichtmetastasenpatienten/ ulzeriert	194	311	505
	352	500	852

Bei diesem Test beträgt der χ^2 -Wert 4,30. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ergibt sich ein kritischer Wert von 3,84. Dies bedeutet, daß Metastasenpatienten signifikant häufiger Lymphknotenschnitte mit Keimzentren besitzen als Nichtmetastasenpatienten, wenn jeweils nur diejenigen Patienten verglichen werden, die einen ulzerierten Primärtumor haben. In Prozent ausgedrückt haben die Metastasenpatienten in 45,5 %, die Nichtmetastasenpatienten in 38,4 % ihrer Lymphknotenschnitte mindestens ein Keimzentrum.

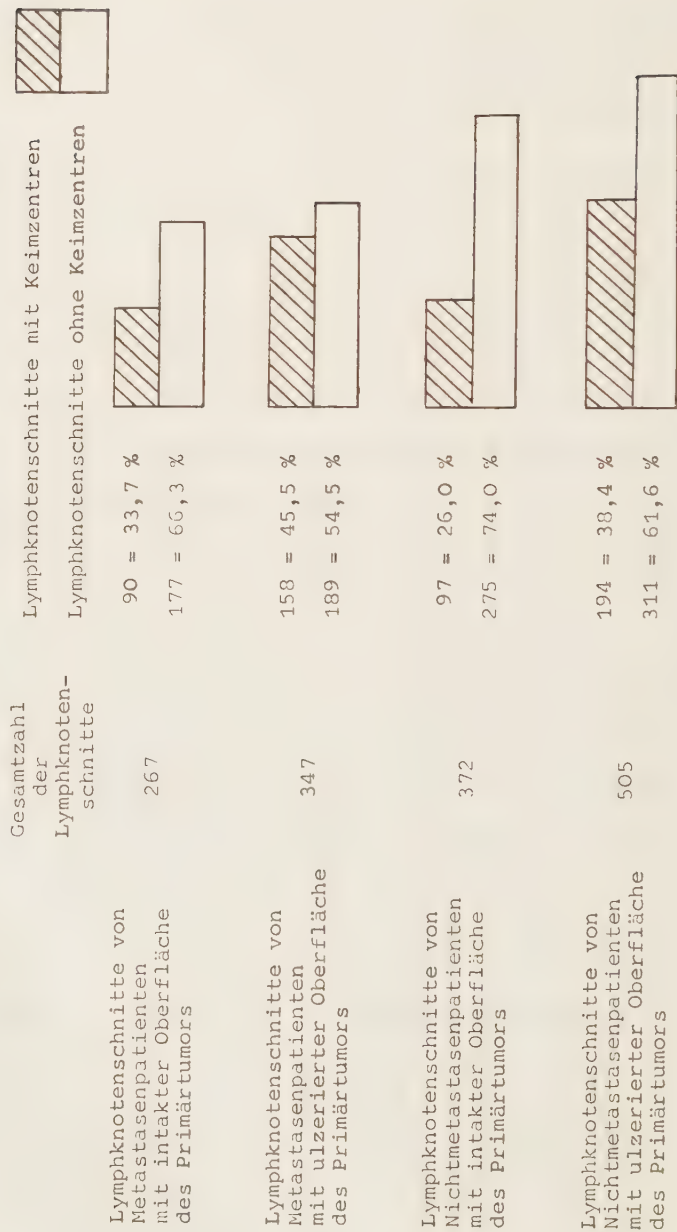
Der dritte χ^2 -Test wurde nur mit den Lymphknotenschnitten von Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors durchgeführt. Durch dieses Vorgehen wird der Einfluß einer Ulzeration als Grund der Keimzentrumsentwicklung ausgeschlossen. In diesen Gruppen hatten die Metastasenpatienten in 33,7 % und die Nichtmetastasenpatienten in 26,0 % ihrer Lymphknotenschnitte mindestens ein Keimzentrum.

Patientenzahl n = 60	Lymphknoten mit Keimzentren	Lymphknoten ohne Keimzentren	
Metastasenpatienten/ intakt	90	177	267
Nichtmetastasenpatienten/ intakt	97	275	372
	187	452	639

Der χ^2 -Wert beträgt hier 4,37. Als kritischer Wert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ergibt sich 3,84. Auch hier ist der Unterschied signifikant. Die Metastasenpatienten haben häufiger Keimzentren in ihren Lymphknotenschnitten als die Nichtmetastasenpatienten, wenn nur die Lymphknotenschnitte von Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors betrachtet werden.

Wie sich aus Schaubild III ergibt hat auch die Oberfläche des Primärtumors einen Einfluß auf die Anzahl der Lymphknoten mit Keimzentren. So haben 33,7 % der Lymphknotenschnitte von Metastasenpatienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors mindestens ein Keimzentrum; während es bei den Lymphknotenschnitten von Metastasenpatienten mit ulzerierter Oberfläche des Primärtumors 45,5 % sind. 26,0 % der Lymphknotenschnitte von Nichtmetastasenpatienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors haben mindestens ein Keimzentrum; bei den Nichtmetastasenpatienten mit ulzerierter Oberfläche des Primärtumors sind es 38,4 % der Lymphknotenschnitte.

Schaubild III: Anzahl der untersuchten Lymphknotenschnitte mit und ohne Keimzentren, aufgeteilt nach der Oberfläche des Primärtumors

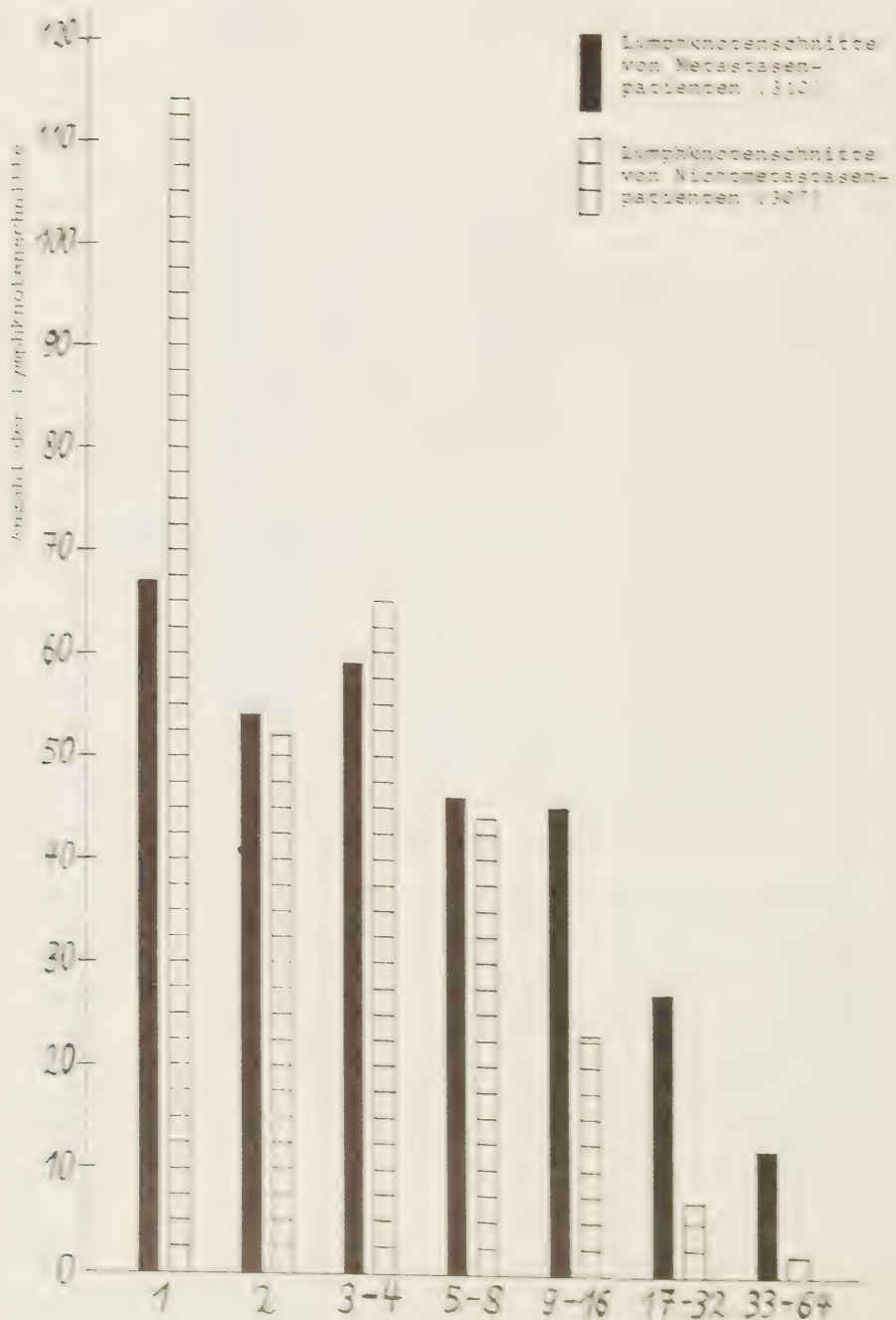


4.2 Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt

Insgesamt wurden 1653 Lymphknotenschnitte von 144 Patienten untersucht. Dabei waren in 1036 Lymphknotenschnitten keine Keimzentren vorhanden. In den restlichen 617 Lymphknotenschnitten befanden sich insgesamt 3437 Keimzentren. Der Median lag bei drei Keimzentren pro Lymphknotenschnitt, während der Mittelwert 5,57 Keimzentren pro Lymphknotenschnitt betrug. Die Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt schwankte von 1 bis 49.

Das Diagramm I zeigt die Verteilung der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt, wobei die Metastasen- und die Nichtmetastasenpatienten einander graphisch gegenübergestellt werden. Daraus ist ersichtlich, daß von den Metastasenpatienten deutlich weniger (67) Lymphknotenschnitte mit nur einem Keimzentrum pro Lymphknotenschnitt vorhanden waren als von den Nichtmetastasenpatienten (114). Bei zwei bis acht Keimzentren pro Lymphknotenschnitt besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Metastasen- und den Nichtmetastasenpatienten. Von den Lymphknotenschnitten mit mehr als neun Keimzentren pro Lymphknotenschnitt gehören den Metastasenpatienten deutlich mehr als den Nichtmetastasenpatienten.

Diagramm 11 Anteil der Lymphknotenschnitte mit n Keimdrüsen
 pro Lymphknotenschnitt



Um einen groben Überblick über die durchschnittliche Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt zu erhalten, wurde das arithmetische Mittel errechnet. Dabei soll nochmals erwähnt werden, daß nur die Lymphknoten in die Rechnung mit eingingen, in denen mindestens ein Keimzentrum war. Dies war bei 617 Lymphknoten der Fall. Ferner wird nochmals darauf hingewiesen, daß pro Lymphknoten genau ein zufällig ausgewählter Anschnitt für diese Arbeit untersucht wurde. Die Tabelle III enthält das arithmetische Mittel der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt für die untersuchten Gruppen.

Tabelle III: Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt (arithmetisches Mittel)

Lymphknotenzahl n = 617	Oberfläche des Primärtumors		
	ulzeriert	intakt	unbekannt
Lymphknoten mit Metastasen von Metastasenpatienten	11,34	6,83	12,19
Lymphknoten ohne Metastasen von Metastasenpatienten	6,54	4,56	6,13
Lymphknoten ohne Metastasen von Nichtmetastasenpatienten	4,24	2,26	8,31

Für die Durchführung der statistischen Tests mußten die Lymphknotenschnitte in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Der Übersicht halber wurden für die Gruppen die folgenden Symbole eingeführt, die immer neben den Gruppenbezeichnungen geführt werden.

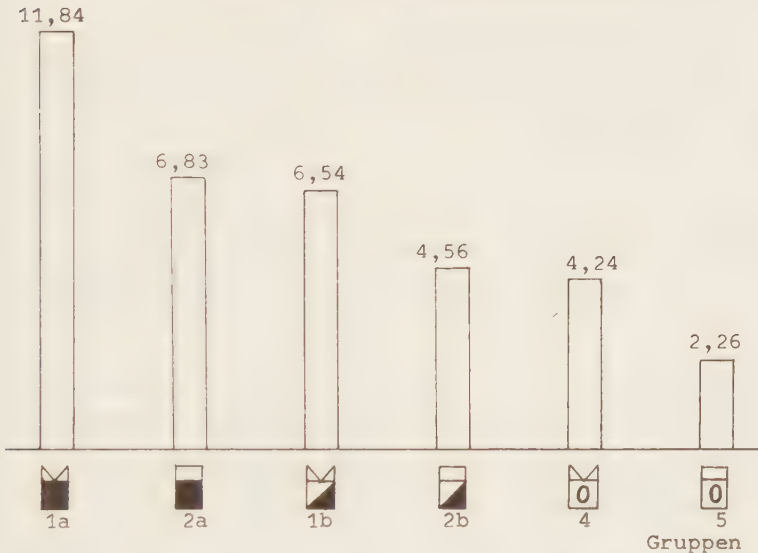
-  Lymphknoten mit Metastasen
-  Lymphknoten ohne Metastasen von Metastasenpatienten
-  Lymphknoten ohne Metastasen von Nichtmetastasenpatienten
-  Oberfläche des Primärtumors ist ulzeriert
-  Oberfläche des Primärtumors ist intakt
-  Oberfläche des Primärtumors ist unbekannt

Zum Beispiel bezeichnen die Symbole  die Gruppe 1a, die Symbole  die Gruppe 5, die Symbole    die Gruppen 1a + 1b + 4, usw.

Im Schaubild IV ist das arithmetische Mittel über die Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt graphisch dargestellt.

Die Lymphknoten mit Metastasen mit ulzeriertem Primärtumor haben mit Abstand die größte Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt (11,84). Auf einer deutlich niedrigeren Ebene stehen die Lymphknoten ohne Metastasen von Metastasenpatienten mit ulzerier-

Schaubild IV: Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt (arithmetisches Mittel)



tem Primärtumor (6,54) und die Lymphknoten mit Metastasen mit intakter Oberfläche des Primärtumors (6,83). Die nächstkleinere Stufe bilden die Lymphknoten ohne Metastasen von Metastasenpatienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors (4,56) und die Lymphknoten der Nichtmetastasenpatienten mit ulzeriertem Primärtumor (4,24). Die deutlich kleinste Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt haben die Lymphknoten der Nichtmetastasenpatienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors (2,26).

Daraus läßt sich die Faustregel ableiten, daß das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms

und/oder einer Ulzeration des Primärtumors die Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt auf das Doppelte bis Fünffache vergrößert.

Zusätzlich wurde noch der Median der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt errechnet, der aus der Tabelle IV ersehen werden kann.

Tabelle IV: Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt (Median)

Lymphknotenzahl n = 617	Oberfläche des Primärtumors		
	ulzeriert	intakt	unbekannt
Lymphknoten mit Metastasen von Metastasenpatienten	8,0	4,0	11,0
Lymphknoten ohne Metastasen von Metastasenpatienten	3,5	2,5	4,0
Lymphknoten ohne Metastasen von Nichtmetastasenpatienten	3,0	1,0	4,5

Als statistischer Test für den Vergleich der Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt kam der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney in Frage. Zu diesem Zweck und um später eine sinnvolle Aussage treffen zu können, wurden die Lymphknoten in neun Gruppen eingeteilt. Die Tabelle V zeigt die Gruppeneinteilung.

Tabelle V: Gruppeneinteilung für den U-Test

	Oberfläche des Primärtumors		
	ulzeriert	intakt	unbekannt
Lymphknoten mit Metastasen von Metastasenpatienten	1a	2a	3a
Lymphknoten ohne Metastasen von Metastasenpatienten	1b	2b	3b
Lymphknoten ohne Metastasen von Nichtmetastasenpatienten	4	5	6

Beim Vergleich der Gruppen in senkrechter Richtung ist das Ergebnis unabhängig von der Oberfläche des Primärtumors, da die getesteten Gruppen jeweils dieselbe Oberfläche besitzen. Die einzige Variable bei dieser Betrachtung ist das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms. Damit ist der Einfluß der Oberfläche des Primärtumors auf das Testergebnis völlig ausgeschlossen. Es kann deshalb aus den Tests 1 bis 5 eine Aussage über den Einfluß von Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms auf die Keimzentrumsaktivität gemacht werden.

Eine Aufstellung über die miteinander verglichenen Gruppen und die dabei erzielten Ergebnisse des U-Tests zeigen Tabelle VI und Schaubild V.

Tab. 116 VII: Verlust über die Anzahl der Keimzellen
pro Lymphknotenschnitt

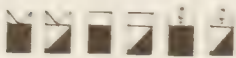
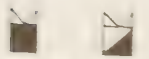
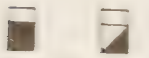
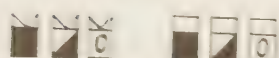
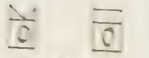
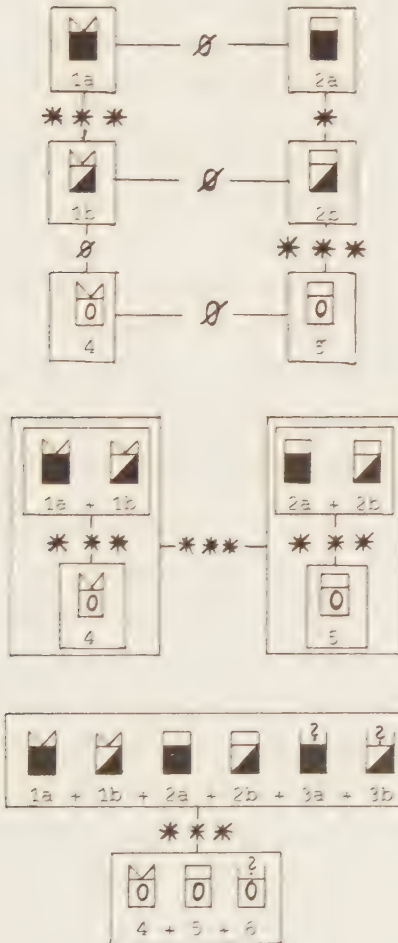
Verl.	Verglichene Gruppen	Anzahl der Lymphknoten	L-Werte	Signifikanz mit Irrtums- wahrschein- lichkeit von
1	 1a + 1b + 1c + 1d + 1e + 1f	617	5,499	0,1 %
2	 2a + 2b + 2c + 2d	352	3,545	0,1 %
3	 3a + 3b + 3c + 3d	187	4,934	0,1 %
4	 4a + 4b + 4c + 4d	158	3,542	0,1 %
5	 5a + 5b + 5c + 5d	90	2,071	5,0 %
6	 6a + 6b + 6c + 6d + 6e + 6f	539	3,695	0,1 %
7	 7a + 7b + 7c + 7d	54	1,760	33,0 %
8	 8a + 8b + 8c + 8d	164	0,905	33,0 %
9	 9a + 9b + 9c + 9d	101	4,199	0,1 %

Schaubild V: Ergebnisse des U-Tests



*** sehr hoch signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit 0,1 %)

* signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %)

Ø nicht signifikant

Beim Vergleich der Gruppen in waagerechter Richtung wird jeweils zwischen einer Gruppe mit ulzeriertem Primärtumor und einer zweiten Gruppe mit intakter Oberfläche des Primärtumors der Test durchgeführt. Da hierbei die Oberfläche des Primärtumors die einzige Variable darstellt, kann aus dem Ergebnis der Einfluß eines Oberflächendefektes auf die Keimzentrumsaktivität ersehen werden.

Der kritische Wert beim U-Test bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % beträgt 1,96, von 1 % beträgt 2,58 und von 0,1 % beträgt 3,29. Ist der errechnete Wert größer als der kritische Wert, so besteht auf dem jeweiligen Niveau ein signifikanter Unterschied.

Bei allen in senkrechter Richtung getesteten Gruppen zeigen sich signifikante Unterschiede. Werden alle Lymphknotenschnitte der Metastasenpatienten mit allen Lymphknotenschnitten der Nichtmetastasenpatienten verglichen (U-Test 1), so besitzen die ersteren mehr Keimzentren pro Lymphknotenschnitt. Zum selben Ergebnis führt der Test, wenn die Gruppen getrennt nach der Oberfläche des Primärtumors getestet werden (U-Test 2 und 3). Sowohl die Lymphknotenschnitte der Metastasenpatienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors als auch die Lymphknotenschnitte der Metastasenpatienten mit ulzeriertem Primärtumor weisen mehr Keimzentren pro Lymphknotenschnitt auf als die entsprechen-

den Gruppen der Nichtmetastasenpatienten. Werden die Lymphknotenschnitte mit Metastasen mit den Lymphknotenschnitten ohne Metastasen von Metastasenpatienten verglichen, so befinden sich in den Lymphknotenschnitten mit Metastasen ebenfalls mehr Keimzentren (U-Test 4 und 5).

Beim Test in waagerechter Richtung stellt sich ein signifikanter Unterschied zwischen allen Lymphknotenschnitten von Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und den Lymphknotenschnitten von Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors heraus (U-Test 6). Wird jedoch das Gesamtkollektiv aufgeteilt, so ergibt sich ein differenzierteres Ergebnis. Zwischen den Lymphknotenschnitten mit Metastasen und ulzeriertem Primärtumor und den Lymphknotenschnitten mit Metastasen und intakter Oberfläche des Primärtumors besteht kein statistisch auffälliger Unterschied (U-Test 7). Ebenfalls kein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Lymphknotenschnitten ohne Metastasen von Metastasenpatienten mit ulzeriertem Primärtumor und denen mit intakter Oberfläche des Primärtumors (U-Test 8). Die Ulzeration erhöht demnach bei den Lymphknotenschnitten der Metastasenpatienten die Anzahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt nicht in statistisch signifikantem Ausmaß. Bei den Lymphknoten von Nichtmetastasenpatienten haben die Lymphknotenschnitte von Patienten mit ulzeriertem Primärtumor signifikant mehr Keimzentren pro Lymphknotenschnitt als die Lymphknoten von Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors (U-Test 9).

4.3 Fläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt

Es wurden die Flächen der Keimzentren von 617 Lymphknotenschnitten untersucht. 310 Lymphknoten stammen von Metastasenpatienten und 307 Lymphknoten von Nichtmetastasenpatienten. Für Lymphknotenschnitte mit mehr als einem Keimzentrum wurde die Gesamtfläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt durch Addieren der einzelnen Flächen der Keimzentren errechnet.

Die durchschnittliche Fläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt von allen untersuchten Lymphknoten mit Keimzentren beträgt 263,19 Impulse, das entspricht einer Fläche von $0,232 \text{ mm}^2$. Die Tabelle VII zeigt uns die Aufteilung der Keimzentrenfläche pro Lymphknotenschnitt für die verschiedenen Gruppen.

Tabelle VII: Durchschnittliche Fläche der Keimzentren
pro Lymphknotenschnitt (arithmetisches Mittel)

Lymphknotenzahl n = 617	Oberfläche des Primärtumors ulzeriert intakt unbekannt		
Lymphknoten mit Metastasen von Metastasenpatienten	$0,58 \text{ mm}^2$	$0,45 \text{ mm}^2$	$0,43 \text{ mm}^2$
Lymphknoten ohne Metastasen von Metastasenpatienten	$0,29 \text{ mm}^2$	$0,16 \text{ mm}^2$	$0,17 \text{ mm}^2$
Lymphknoten ohne Metastasen von Nichtmetastasenpatienten	$0,17 \text{ mm}^2$	$0,08 \text{ mm}^2$	$0,30 \text{ mm}^2$

Als statistischer Test wurde der Test von Kolmogoroff und Smirnof (KS-Test) für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben gewählt.

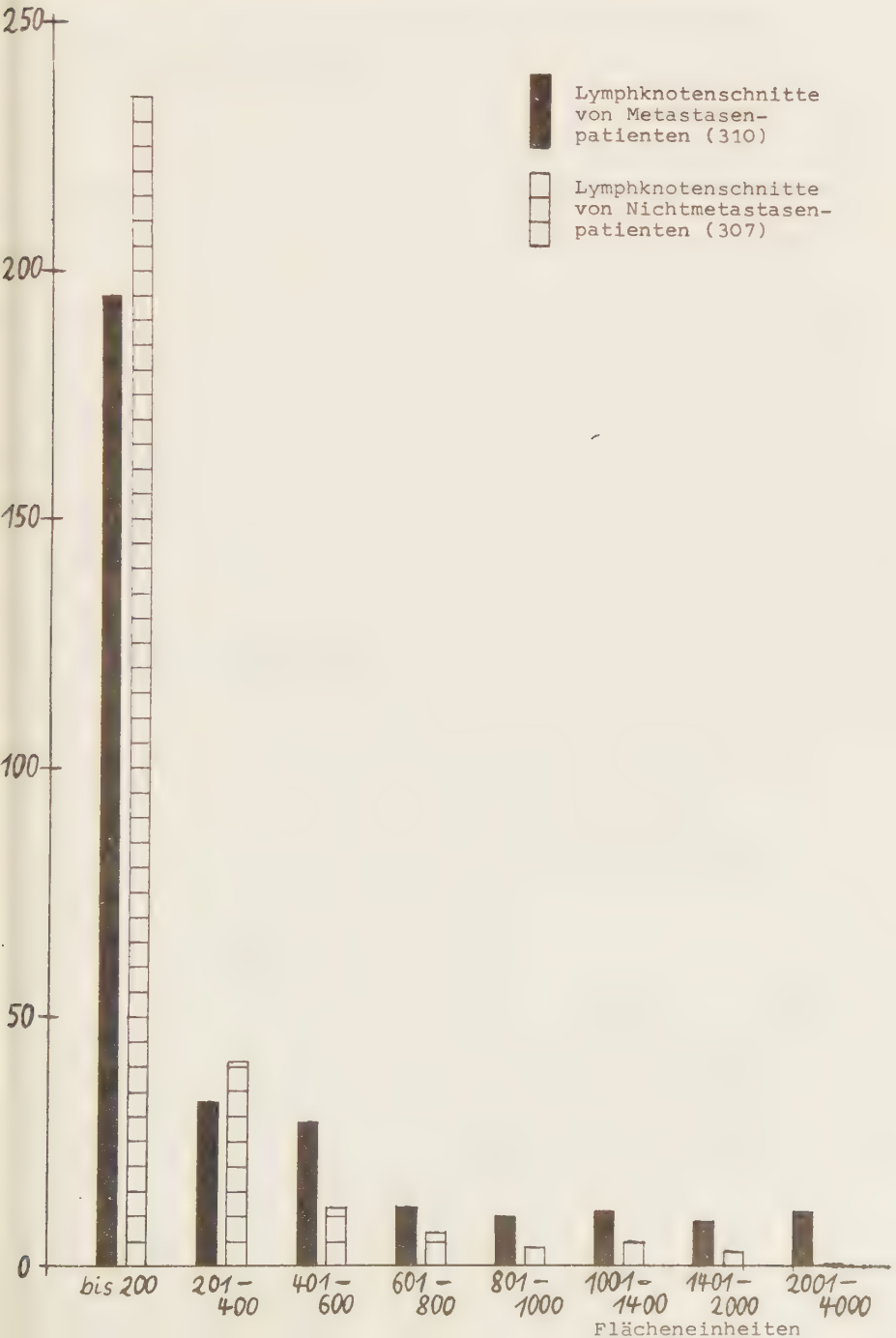
Die Tabelle VIII zeigt die für diesen Test verwendete Gruppeneinteilung, die im Groben der Einteilung für den U-Test entspricht. Deshalb trifft die auf Seite 35 und 38 aufgeführte Begründung für den Vergleich der Gruppen auch für diesen Test zu.

Tabelle VIII: Gruppeneinteilung für den Test von Kolmogoroff und Smirnof

	Oberfläche des Primärtumors		
	ulzeriert	intakt	unbekannt
Lymphknoten von Metastasenpatienten	1	2	3
Lymphknoten von Nichtmetastasenpatienten	4	5	6

In Tabelle IX sind die Testergebnisse der miteinander verglichenen Gruppen übersichtlich zusammengestellt. KS-Test 1 zeigt, daß in den Lymphknotenschnitten von Metastasenpatienten statistisch signifikant mehr Keimzentrenfläche vorliegt als in den Lymphknotenschnitten von Nichtmetastasenpatienten. Das Diagramm II zeigt die Flächen der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt.

Diagramm II: Keimzentrenfläche pro Lymphknotenschnitt



Dabei fällt auf, daß die Nichtmetastasenpatienten mehr Lymphknoten mit kleiner Keimzentrenfläche haben, während es bei den Metastasenpatienten mehr Lymphknoten mit größerer Keimzentrenfläche sind. Ebenfalls signifikant mehr Keimzentrenfläche liegt bei den Metastasenpatienten vor, wenn nur die Lymphknotenschnitte von Patienten mit ulzeriertem Primärtumor verglichen werden (KS-Test 2). KS-Test 3 beweist ebenfalls eine größere Keimzentrenfläche der Metastasenpatienten gegenüber den Nichtmetastasenpatienten, wenn nur die Lymphknoten der Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors verglichen werden. Aus KS-Test 4, der bei Metastasenpatienten den Einfluß eines ulzerierten Primärtumors untersucht, geht kein signifikanter Unterschied hervor. Bei den Nichtmetastasenpatienten liegt bei den Fällen mit ulzeriertem Primärtumor eine größere Keimzentrenfläche vor als bei den Fällen mit intakter Oberfläche des Primärtumors (KS-Test 5).

4.4 Fläche der einzelnen Keimzentren

Es wurde die Größe der Flächen von 3437 Keimzentren herangezogen. Davon stammen 2260 Keimzentren von Metastasenpatienten und 1177 Keimzentren von Nichtmetastasenpatienten.

Die durchschnittliche Keimzentrumsfläche von allen untersuchten Keimzentren beträgt 47,25 Impulse, das entspricht einer Fläche von $0,0416 \text{ mm}^2$. Die Tabelle X

zeigt die durchschnittliche Keimzentrumsfläche für die verschiedenen Gruppen.

Tabelle X: Durchschnittliche Fläche eines Keimzentrumsanschnittes (arithmetisches Mittel)

Keimzentrenzahl n = 3437	Oberfläche des Primärtumors		
	ulzeriert	intakt	unbekannt
Lymphknoten mit Metastasen von Metastasenpatienten	0,0494 mm ²	0,0581 mm ²	0,0356 mm ²
Lymphknoten ohne Metastasen von Metastasenpatienten	0,0434 mm ²	0,0392 mm ²	0,0279 mm ²
Lymphknoten ohne Metastasen von Nichtmetastasenpatienten	0,0395 mm ²	0,0370 mm ²	0,0356 mm ²

Als statistischer Test wurde der Test von Kolmogoroff und Smirnow verwendet. Die Gruppeneinteilung war dieselbe wie beim Vergleich der Flächen der Keimzentren pro Lymphknoten, die aus Tabelle VIII gesehen werden kann. Eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse zeigt die Tabelle XI.

Die Fläche der Keimzentren der Metastasenpatienten mit ulzeriertem Primärtumor ist statistisch signifikant größer als die der Nichtmetastasenpatienten (KS-Test 6). Bei den Patienten mit intakter Oberfläche des Primär-

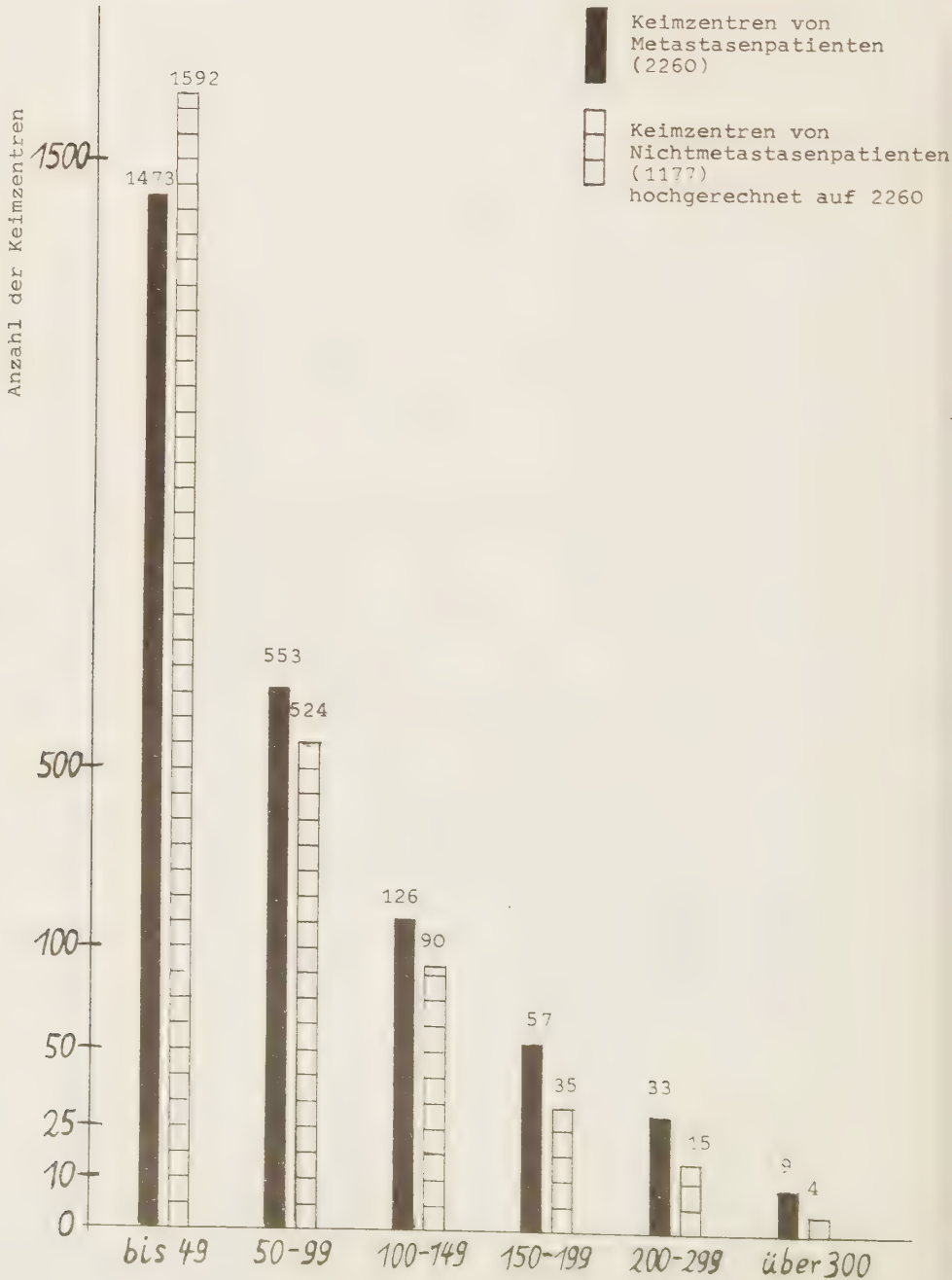
Tabelle XI: Test von Kolmogoroff und Smirnow über die Fläche der einzelnen Keimzentren

Test	verglichene Gruppen	Anzahl der Keimzentren	D-Wert	Signifikanz mit Irrtumswahrscheinlichkeit von	Signifikanzschranken 5 % 1 % 0,1 %
6	 1a+1b mit 4 	2128	0,067	5 %	0,061 0,073 0,087
7	 2a+2b mit 5 	699	0,124	5 %	0,111 0,133 0,159
8	 1a+1b mit 2a+2b 	1783	0,031	nicht signifikant	0,073 0,087 0,104
9	 4 mit 5 	1044	0,065	nicht signifikant	0,103 0,124 0,148

Primärtumors ist ebenfalls bei den Metastasenpatienten die Fläche der Keimzentren größer als bei den Nichtmetastasenpatienten (KS-Test 7). KS-Test 8 ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Keimzentrenfläche zwischen Metastasenpatienten mit ulzeriertem Primärtumor und Metastasenpatienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors. Auch bei den Nichtmetastasenpatienten besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors (KS-Test 9).

Aus Diagramm III ist die Fläche der einzelnen Keimzentren für die Metastasen- und die Nichtmetastasenpatienten zu ersehen. Um einen direkten Vergleich anstellen zu können, wurde die Zahl der Keimzentren der Nichtmetastasenpatienten durch Multiplikation mit dem Faktor 1,92 hochgerechnet auf die Zahl der Keimzentren von Metastasenpatienten. Die Darstellung zeigt, daß die Nichtmetastasenpatienten mehr kleine Keimzentren besitzen als die Metastasenpatienten. Während bei den größeren Keimzentren (ab 50 Impulsen) deren Anzahl bei den Metastasenpatienten höher ist als bei den Nichtmetastasenpatienten.

Diagramm III: Fläche der einzelnen Keimzentren



5. Diskussion

Die Entwicklung und das Wachstum maligner Tumoren, wie der malignen Melanome, wird als Ergebnis einer dynamischen Wechselwirkung zwischen irgendwie entstandenen Tumorzellen und mehreren Kontroll- bzw. Abwehrsystemen des Organismus verstanden werden (Witzig, 1977). Ein sehr bedeutendes Abwehrsystem ist zweifellos das Immunsystem.

Aufgabe des Immunsystems ist es, die Tumorzellen zu arbeiten und abnorme chemische Gruppen im Körper zu erkennen und zu eliminieren. Dazu gehören sowohl exogene Substanzen parasitären, bakteriellen oder viralen Ursprungs als auch Tumorantigen (Schnettler, 1976).

Eine immunologische Überwachung kann aber nur einsetzen, wenn im Verlauf der neoplastischen Differenzierung tumorspezifische Antigenmuster entstehen, die vom immunologischen Apparat als fremd erkannt und somit attackiert werden können (Witzig, 1977). Das Vorhandensein tumor-assoziiertter Antigene wurde für das maligne Melanom durch den Nachweis korrespondierender Antikörper und spezifisch gegen den Tumor gerichteter Zellreaktionen bewiesen (Lewis, 1969; Morton, 1968; Muna, 1969).

Zeichen einer immunologischen Reaktion ist das Auftreten und die Vergrößerung von Keimzentren in Lymphknoten.

Da die Zellen in den Keimzentren überwiegend B-Lymphocyten sind, ist die Anzahl und die Größe der Keimzentren ein meßbarer Ausdruck der B-Lymphocytenaktivität. Wichtig ist noch zu erwähnen, daß in frühen Melanomstadien die T-Lymphocytenaktivität gesteigert ist, während in fortgeschrittenen Melanomstadien die B-Lymphocytenaktivität eine Steigerung aufweist.

Es ist aber nicht möglich, alleine aus dem histologischen Bild auf die Ursache der Keimzentrumsaktivität zu schließen. Bei Tumorpatienten könnte demnach eine gesteigerte Keimzentrumsaktivität entweder durch die Tumorzellen selbst oder - wenn gleichzeitig noch eine durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektion vorliegt - durch diese Infektion ausgelöst sein. Diese Frage wurde von Lewis (1979), Weidner (1979) und Zeromski (1975) aufgeworfen und ist hauptsächlicher Teil dieser Arbeit.

Alle Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen bei Metastasenpatienten eine gegenüber den Nichtmetastasenpatienten vermehrte Keimzentrumsaktivität. Untersucht man alle dissezierten Lymphknoten von Melanompatienten auf das Vorkommen von Keimzentren, so haben die Metastasenpatienten signifikant mehr Lymphknoten mit Keimzentren als die Nichtmetastasenpatienten (χ^2 -Test, $P < 0,001$). Wird die durchschnittliche Anzahl der Keimzentren pro Lymphknoten betrachtet,

so ist diese Zahl für die Metastasenpatienten ebenfalls signifikant höher als bei den Nichtmetastasenpatienten (U-Test 1, $P < 0,001$). Auch die Fläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt bei den Metastasenpatienten ist signifikant größer als bei den Nichtmetastasenpatienten (KS-Test 1, $p < 0,001$). Diese Ergebnisse stimmen grundsätzlich mit denjenigen von Weidner (1979) überein, der bei Metastasenpatienten eine verzeante Anzahl von Keimzentren pro Lymphknoten und eine durchschnittlich größere Fläche der Keimzentren feststellte, verglichen mit Nichtmetastasenpatienten. Im Unterschied zur lediglich orientierenden Studie von Weidner (Tabelle XII) basiert die vorliegende Arbeit auf einer verfeinerten Meßmethode und einer größeren Patientenzahl.

In dieser Arbeit interessiert besonders, ob die gefundenen Unterschiede zwischen den Metastasenpatienten und Nichtmetastasenpatienten bestätigt werden, wenn eine Gruppeneinteilung nach der Oberfläche des Primärtumors stattfindet. Dabei zeigt sich deutlich, daß in allen durchgeführten Tests die Metastasenpatienten eine signifikant höhere Keimzentrumsaktivität aufweisen als die Nichtmetastasenpatienten. Im U-Test über die Anzahl der Keimzentren pro Lymphknoten hatten sowohl die Metastasenpatienten mit ulzeriertem Primärtumor, als auch die Metastasenpatienten mit intak-

Tabelle XII: Vergleich der Ergebnisse der Arbeit von Weidner (1979) mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (Schroll)

Arbeit von	Patienten mit Lymphknotenmetastasen		Patienten ohne Lymphknotenmetastasen	
	Weidner	Schroll	Weidner	Schroll
Durchschnittliches Alter der Patienten in Jahren	52,0	54,9	48,4	48,8
Patientenzahl n	12	72	12	72
Zahl der untersuchten Lymphknoten mit Keimzentren	110	310	137	307
Gesamtzahl der Keimzentren	744	2260	139	1177
Durchschnittliche Zahl der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt	6,76	7,3	1,01	3,8
Durchschnittliche Fläche eines Keimzentrums	0,028 mm ²	0,0432 mm ²	0,017 mm ²	0,0386 mm ²
Gesamtfläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt	0,189 mm ²	0,315 mm ²	0,017 mm ²	0,148 mm ²
Verhältnis der Fläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt	11,02	2,15	1	1

ter Oberfläche des Primärtumors mehr Keimzentren pro Lymphknotenschnitt als die entsprechende Gruppe der Nichtmetastasenpatienten (U-Test 2 und 3, $P < 0,001$). Dasselbe trifft für die Fläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt (KS-Test 2 und 3, $p < 0,01$) und die Fläche der einzelnen Keimzentren zu (KS-Test 6 und 7, $P < 0,05$). Es haben demnach die Metastasenpatienten eine signifikant größere Gesamtfläche der Keimzentren in den Lymphknotenschnitten als die Nichtmetastasenpatienten. Aber auch die Flächen der einzelnen Keimzentren sind bei den Metastasenpatienten signifikant größer als bei den Nichtmetastasenpatienten.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich schließen, daß sowohl bei den Metastasenpatienten mit ulzeriertem Primärtumor als auch bei den Metastasenpatienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors eine durch die Tumorzellen immunogen stimulierte Keimzentrumsreaktion abläuft, während bei den entsprechenden Gruppen der Nichtmetastasenpatienten eine signifikant niedrigere Keimzentrumsaktivität vorliegt. Damit finden die Ergebnisse von Lewis (1979) über eine verstärkte humorale Antikörperbildung bei fortgeschrittenem malignem Melanom indirekt, über den Nachweis intensiver Keimzentrumsaktivität bei unseren Metastasenpatienten, eine Stütze.

Nur die Lymphknoten von Metastasenpatienten werden beim U-Test 4 und 5 betrachtet. Dabei werden die tatsächlich mit Melanomzellen befallenen Lymphknoten mit den Lymphknoten ohne Melanomzellen verglichen. Es stellt sich eine signifikant erhöhte ($p < 0,001$ bzw. $0,05$) Zahl von Keimzentren pro Lymphknoten bei den tatsächlich von Melanomzellen befallenen Lymphknoten heraus. Auch Weidner (1979) stellt fest, daß die Keimzentren enorm vergrößert und vermehrt waren, besonders wenn sie direkt an der Melanommetastase lagen. Der direkte örtliche Kontakt der Melanomzellen mit den immunkompetenten Zellen scheint eine besonders stark ausgeprägte Immunantwort hervorzurufen. Lewis' (1979) histologische Untersuchung der regionalen Lymphknoten zeigen eine Zunahme der Keimzentrumsaktivität und der B-Zellzahl, wenn der Tumor progressiv den Lymphknoten befiel. Zeromski (1975) spricht in seiner Arbeit über Lungenkrebs auch von einer verstärkten lokalen Synthese von Immunglobulinen in der unmittelbaren Nähe des Tumors. Dabei wirft er die Frage der Existenz von Faktoren auf, welche die lokale Produktion von Immunglobulinen stimulieren. Auf Grund der Tatsache, daß die stärkste Keimzentrumsaktivität in den mit Melanomzellen befallenen Lymphknoten besteht, aber auch in den Lymphknoten von Metastasenpatienten ohne Lymphknotenmetastasen eine vermehrte Immunreaktion gegenüber den Lymphknoten von Nichtmetastasenpatienten abläuft, scheint es tatsächlich

Faktoren zu geben, die von den Melanomzellen ausgehen und auch in Lymphknoten ohne Metastasen quasi als "fortgeleitete Antigenität" die Keimzentren aktivieren. Diese Faktoren sind offensichtlich in den von Melanomzellen befallenen Lymphknoten in höherer Konzentration vorhanden als in den benachbarten, die sie auf dem Lymphwege erreichen könnten.

In der Arbeit von Lewis (1979) taucht die Frage einer Infektion oder Ulzeration als auslösendes Moment einer Keimzentrumshyperplasie auf. Weidner (1979) erwähnt ebenfalls den möglichen Einfluß einer Ulzeration des Primärtumors auf die Entwicklung der Keimzentren, zumal eine Ulzeration mit einer schlechten Prognose im Sinne fortgeschrittener Melanomerkrankung korreliert. Zeromski (1975) mißt bakteriellen Infektionen eine Bedeutung bei und stellt zugleich fest, daß sie nicht das ganze Ausmaß der Reaktion erklären.

Hinsichtlich der Frage der Ulzeration ist es Aufgabe dieser Arbeit, den Einfluß eines ulzerierten Primärtumors auf die Keimzentrumsaktivität zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Lymphknoten der Patienten in Kollektive mit ulzeriertem Primärtumor und in Kollektive mit intakter Oberfläche des Primärtumors eingeteilt und die entsprechenden statistischen Tests durchgeführt.

Beim U-Test zur durchschnittlichen Zahl der Keimzentren pro Lymphknoten stellt sich ein signifikanter Unterschied zwischen allen Lymphknoten von Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und allen Lymphknoten von Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors heraus (U-Test 6, $p < 0,001$). Werden jedoch die Lymphknoten der Metastasenpatienten und die der Nichtmetastasenpatienten gesondert betrachtet, so ergibt sich ein anderes Bild. Bei den Lymphknoten der Metastasenpatienten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen "ulzeriert" und "nicht ulzeriert" (U-Test 7 und 8), während ein solcher bei den Lymphknoten der Nichtmetastasenpatienten vorliegt (U-Test 9, $p < 0,001$).

Wenn man davon ausgeht, daß in der Regel bei einer Ulzeration das Immunsystem stimuliert wird, so reagieren die Lymphknoten der Nichtmetastasenpatienten in dieser Beziehung normal, d.h. ihre Keimzentrumsaktivität nimmt zu. Bei den Metastasenpatienten verstärkt der Oberflächendefekt nicht in statistisch signifikantem Maße die Keimzentrumsreaktion. Dies kann mit einer noch nicht ausreichenden Zahl untersuchter Lymphknotenschnitte zusammenhängen, vielleicht aber auch mit einem hypothetischen "Immunologischen Reservoir" in den Lymphknoten, das sich ab einer bestimmten Aktivität erschöpft und auf einen zusätzlichen Reiz nicht mehr reagiert.

Zu statistischen Ergebnissen gelangen die Tests über die Fläche der Keimzentren pro Lymphknoten. Bei den Metastasenpatienten besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und solchen mit intakter Oberfläche des Primärtumors (KS-Test 4), während bei den Nichtmetastasenpatienten mit ulzeriertem Primärtumor die Fläche der Keimzentren pro Lymphknotenschnitt signifikant größer ist als bei den Nichtmetastasenpatienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors (KS-Test 5, $p < 0,05$). Bei den Tests über die Fläche der einzelnen Keimzentren stellt sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Lymphknoten von Patienten mit ulzeriertem Primärtumor und solchen Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors heraus (KS-Test 8 und 9).

Insgesamt betrachtet, läßt sich aus den hier aufgeführten Testergebnissen schließen, daß bei den beiden Gruppen von Metastasenpatienten mit unmittelbar bzw. benachbart betroffenen Lymphknoten die Keimzentrumaktivität durch das Vorliegen eines ulzerierten Primärtumors nicht in statistisch signifikantem Ausmaß verändert ist. Dabei ist zu bedenken, daß bei den Metastasenpatienten bereits eine starke Keimzentrumaktivität vorhanden ist, wie das arithmetische Mittel und der Median über die durchschnittliche Anzahl der Keimzentren pro Lymphknoten zeigen (Tabelle III und IV).

Zwei Erklärungen für diese Tatsache bieten sich an. Außer der bereits erwähnten Hypothese des erschöpften "Immunologischen Reservoirs" könnte die fehlende oder nur schwach ausgeprägte Immunreaktion auf die Ulzeration einer veränderten Reaktionsweise des Immunsystems bei Metastasenpatienten entspringen.

Gegen die erste These sprechen die histologischen Bilder der Lymphknoten von Metastasenpatienten. Es gibt ein breites Spektrum, das von Lymphknoten ohne Keimzentren bis zu Lymphknoten, die fast nur aus Sekundärfollikeln bestehen, reicht. Eine maximale Stimulation scheint ausgeschlossen zu sein, wenn bei sonst normaler Lymphknotenstruktur keines oder nur einige kleine Keimzentren vorhanden sind.

Die These von der veränderten Reaktionsweise scheint einleuchtender zu sein. Lewis (1979) spricht von Immunstörungen, die auf einem chronischen Antigenstimulus durch bakterielle Infektionen, Autoimmunkrankheiten oder Malignome beruhen. De Gast (1975) konnte bei Patienten mit malignem Melanom in fortgeschrittenen Stadien einen Defekt in der Lymphozytenfunktion nachweisen. Bystryn (1980) sieht in den heute bekannten immunologischen Veränderungen beim fortgeschrittenen malignen Melanom keine qualitativen Immundefekte, sondern quantitative Variationen der komplexen immunologischen Interaktion zwischen Tumor und Wirtsorganismus.

Ob überhaupt und an welcher Stelle des Immunsystems bei Patienten mit malignem Melanom ein eventueller Defekt besteht, läßt sich nach dem heutigen Wissensstand noch nicht sagen.

5. Zusammenfassung

Für diese Arbeit wurden 1776 Lymphknotenschnitte von 144 Patienten mit malignem Melanom der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen untersucht. Mit Hilfe einer elektronischen Zähl- und Speichereinheit wurden die Flächen der 3437 Keimzentren von Sekundärfollikeln am Mikroskop ausgemessen. Für jeden Patienten wurden die Ergebnisse in einer Karteikarte protokolliert. Die Patienten wurden in Gruppen mit vergleichbarem Geschlecht, Alter und Tumorsitz eingeteilt und nach Computer-Abufr der Daten die geeigneten statistischen Tests durchgeführt.

Dabei ergab sich eine durchschnittlich größere Anzahl von Keimzentren in Lymphknoten von Melanompatienten mit Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu solchen ohne Lymphknotenmetastasen. Auch die Fläche der Keimzentren pro Lymphknoten war bei den Metastasenpatienten größer als bei den Nichtmetastasenpatienten. Wurden Patienten mit ulzeriertem Primärtumor mit Patienten mit intakter Oberfläche des Primärtumors verglichen, so hatten die Metastasenpatienten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zahl der Keimzentren pro Lymphknoten und in der Keimzentrenfläche pro Lymphknoten, während bei den Nichtmetastasenpatienten diejenigen mit ulzeriertem Primärtumor

mehr Keimzentren pro Lymphknoten und eine größere Fläche der Keimzentren pro Lymphknoten aufwiesen als die Gruppe mit intakter Oberfläche des Primärtumors.

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Reaktion des über die Keimzentren gesteuerten B-lymphocytären Immunapparats bei Gegenwart von Lymphknotenmetastasen des malignen Melanoms. Der Einfluß einer Ulzeration des Primärtumors zeigt bei den Nichtmetastasenpatienten eine signifikante Immunantwort, während bei den Metastasenpatienten die Ulzeration keine erheblich verstärkte Keimzentrumsreaktion auslöst. So drängt sich die Frage einer veränderten Reaktionslage oder aber eines Immundefektes bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom auf.

7. Literaturverzeichnis

- Austin, K.F., Cohn, Z.A.: Contribution of serum and cellular factors in host defense reactions. N.Engl.J.Med. 268,933,994,1056 (1963)
- Bystryń, J.C.: The immunobiology of human malignant melanoma. Int.J. of Dermatology 19,375-378 (1980)
- De Gast, G.C., The, T.H., Schraffordt-Koops, H., Huiges, H.A., Oldhoff, J., Nieweg, H.O.: Humoral and cell-mediated immune response in patients with malignant melanoma. I. In vitro lymphocyte reactivity to THA and antigens following immunization. Cancer 36, 1289-1297 (1975)
- Fidler, I.J., Mc Williams, R.W., Bech-Nielsen, S., Budmen, M.B.: Role of the regional lymph node in neoplasie. Immunological Communications 325-335 (1975)
- Hellström, K.E., Hellström, J.: Lymphocyte-mediated cytotoxicity and blocking serum activity to tumor antigens. Adv.Immunol. 18,209-278 (1974)
- Hornstein, O.P.: Histologische Klassifikation und Beurteilung des malignen Melanoms. In: Probleme der Erythrozytopoese, Granulozytopoese und des Malignen Melanoms. Hämatologie und Bluttransfus. 21,249-275 (1978)
- Jaffe, E.S., Shevach, E.M., Frank, M.M., Berard, C.W., Green, I.: Nodular lymphoma - evidence for origin from follicular B-lymphocytes. N.Engl. J.Med. 813-819 (1974)

Kaiserling, E.: Non-Hodgkin-Lymphome. G. Fischer,
Stuttgart-New York 1977

Lennert, K.: Lymphknoten - Diagnostik in Schnitt und
Ausstrich. In: Handbuch der speziellen patholo-
gischen Anatomie und Histologie. Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York 1961

Lennert, K., Löffler, H., Grabner, F.: Fermenthisto-
chemische Untersuchungen des Lymphknotens.
Virchows Arch.path.Anat. 335,491-512 (1962)

Lewis, M.G., Phillips, T.M., Noble, P.B., Hartmann D.P.:
Immune derangement in Patients with malignant
melanoma. Journal of Cutaneous Pathology 6,
201-207 (1979)

Morton, D.L., Malmgren, R.A., Holmes, E.L., Hetcham, A.S.:
Demonstration of antibodies against human
malignant melanoma by immunofluorescence.
Surgery 64,223 (1968)

Müller-Hermelink, H.K., Kaiserling, E., Lennert, K.:
Pseudofollikuläre Nester von Plasmazellen
(eines besonderen Typs?) in der paracorticalen
Pulpa menschlicher Lymphknoten. Virchows Arch.
Abt. B-Zellpath. 14,47-56 (1973)

Muna, N.M., Marcus, S., Smart, C.: Detection of
immunofluorescence of antibodies specific for
human malignant melanoma cells. Cancer 23,88 (1969)

Sachs, L.: Angewandte Statistik. Springer-Verlag Berlin
Heidelberg New York, 4. Auflage 1974

Schettler, G.: Innere Medizin: e. kurzgef. Lehrbuch.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage 1976

- Tonak, J., Hermanek, P., Hornstein, O.P., Weidner, F.:
Therapie des malignen Melanoms der klinischen
Stadien I und II. Ergebnisse bei 195 Patienten.
Dtsch.med.Wschr. 101,435-440 (1976)
- Tonak, J., Weidner, F., Hoferichter, S., Altendorf, A.:
Erlanger Therapieschema. Grundlagen, Ergebnisse
und Behandlung von Rezidiven. In: Das maligne
Melanom der Haut. Hrsg. Weidner, F., Tonak, J.
S 177-196, perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft,
Erlangen 1981
- Wätzig, V.: Moderne Aspekte der Melanomforschung.
Dermatol.Monatsschr. 163,353-366 (1977)
- Weidner, F., Hornstein, O.P., Hermanek, P., Wutz, G.:
Early metastases in regional lymph nodes and
prognosis of malignant melanoma. Arch.Derm.Res.
256,167-177 (1976)
- Weidner F., Djawari, D.: Adjuvante DNCB-Immunotherapie
beim malignen Melanom. Z.Hautkr. 54,Heft 10 (1979)
- Weidner F.: Comparative histological studies of regional
lymph nodes of 201 melanoma patients. Arch.
Dermatol.Res. 266,161-175 (1979)
- Zeromski, J., Górny, M.K., Wruk, M., Sapula, J.:
Behaviour of local and systemic Immunoglobulins
in patients with lung cancer. Int.Archs Allergy
applImmun. 49,548-563 (1975)

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. F. Weidner für die Überlassung des
Themas und seine hilfreiche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. O. P. Hornstein für die Möglichkeit
der Durchführung meiner Arbeit an seiner Klinik.

Herrn A. Schönberger für seine Hilfe und sachkundige
Beratung bei der statistischen Auswertung.

Der Firma Robert Pfleger, Bamberg für die gestiftete
Rechenanlage pdp 11/34, welche die Durchführung der
statistischen Tests ermöglichte.

Lebenslauf

Name Siegfried Georg Schroll

Adresse Etlaswinder Str. 15, 8524 Kleinsendelbach

Geburtsdatum 02.01.1951

Geburtsort Reuth jetzt Forchheim

Eltern Willi Schroll, Industriemeister
Rita Schroll, geb. Jendrysczyk, Verkäuferin

Schule Volksschule Reuth von 1957 bis 1963
Staatliche Realschule Forchheim von 1963 bis 1967
Abschluß: Mittlere Reife

Beruf Verwaltungsausbildung bei der Allgemeinen Orts-
krankenkasse Bamberg von Sept. 1967 bis Juni 1971
Abschluß: Anstellungsprüfung für den mittleren
Verwaltungsdienst
Verwaltungshauptsekretär bei der Allgemeinen Orts-
krankenkasse Stuttgart von Juli 1971 bis Juni 1973

Schule Nürnberg-Kolleg von Oktober 1973 bis März 1976
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Studium Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg
von Oktober 1976 bis Mai 1983
Abschluß: Staatsexamen am 17.05.1983
Approbation am 24.05.1983

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197